

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-178763

(43) 公開日 平成5年(1993)7月20日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/14	G	7329-4C		
9/06	H	7329-4C		
9/08	M	7329-4C		
9/70	3 6 3	7038-4C		
31/19	A B E	8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数28(全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-45423

(22) 出願日 平成3年(1991)2月19日

特許法第30条第1項適用申請有り 1990年8月21日~8月23日 日本薬学会開催の「日本薬学会第110年会」において文書をもって発表

(71) 出願人 000228729

日本サーファクタント工業株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目24番3号

(72) 発明者 高橋 和彦

埼玉県戸田市笹目6丁目19-35 光ハイツ
101号

(72) 発明者 宇治 謹吾

東京都板橋区高島平2-29-2 401

(72) 発明者 丹羽 昭子

東京都北区赤羽北1-1-8 メゾン橋
101号

(74) 代理人 弁理士 加藤 朝道

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性薬物溶解剤組成物

(57) 【要約】

【構成】 多価アルコール中鎖脂肪酸エステルから成る難溶性薬物溶解剤組成物。(第1発明)

乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、多価アルコールアルキルエーテル、アシル化アミノ酸、脂肪アルコール、脂肪酸のうちの少なくとも1種から成る極性を有する油分から成る難溶性薬物溶解剤組成物。

(第2発明)

【効果】 第1発明及び第2発明の溶解剤組成物は、解熱消炎鎮痛薬が良好に溶解する。第1発明又は第2発明の溶解剤組成物に解熱消炎鎮痛薬が溶解して成る解熱消炎鎮痛剤組成物は、経皮吸収性に極めて優れ、刺激性がなく、製剤としての安定性、生体に対する安全性及び製造の簡便性に優れている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】多価アルコール中鎖脂肪酸エステルから成ることを特徴とする難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項2】多価アルコール中鎖脂肪酸エステルと水から成ることを特徴とする難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項3】多価アルコール中鎖脂肪酸エステルが、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリグリセリンの炭素数6～12の脂肪酸エステルである請求項1又は2に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項4】多価アルコール中鎖脂肪酸エステルが、1、3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖の炭素数6～12の脂肪酸エステルである請求項1又は2に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項5】請求項1～4の一に記載の難溶性薬物溶解剤組成物に解熱消炎鎮痛薬が溶解して成ることを特徴とする解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項6】乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、多価アルコールアルキルエーテル、アシル化アミノ酸、脂肪アルコール、脂肪酸のうちの少なくとも1種から成る極性を有する油分から成ることを特徴とする難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項7】請求項6に記載の極性を有する油分と水からなることを特徴とする難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項8】前記極性を有する油分の一部を多価アルコール中鎖脂肪酸エステルで置き換えることを特徴とする請求項6又は7に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項9】水を緩衝液で置き換えることを特徴とする請求項2または7に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項10】乳酸アルキルエステルが、乳酸と炭素数4～18の脂肪アルコールのエステルである請求項6又は7に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項11】二塩基酸アルキルエステルが、アジピン酸、セバシン酸と、メタノール、エタノール、イソプロパノールとのエステルである請求項6又は7に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項12】多価アルコールアルキルエーテルが、グリセリン、エチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖の炭素数6～12の脂肪アルコールエーテルである請求項6又は7に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項13】アシル化アミノ酸が、グリシン、アラニ

ン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジンの炭素数6～12の脂肪酸アシル化物である請求項6又は7に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項14】脂肪アルコールが、炭素数8～22の直鎖アルコール、炭素数8～22の側鎖アルコール、炭素数8～22の不飽和アルコールである請求項6又は7に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項15】脂肪酸が、炭素数8～22の直鎖脂肪酸、炭素数8～22の側鎖脂肪酸、炭素数8～22の不飽和脂肪酸である請求項6又は7に記載の難溶性薬物溶解剤組成物。

【請求項16】請求項6～15の一に記載の難溶性薬物溶解剤組成物に解熱消炎鎮痛薬が溶解して成ることを特徴とする解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項17】組成物の外観が透明である請求項5又は16に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項18】組成物の外観がゲル状である請求項5又は16に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項19】解熱消炎鎮痛薬が、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチロサリチル酸、スルピリン、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンブフェン、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、塩酸チアラミド、クエン酸ペリソキサール、塩酸ジフェニルジメチルアミノエタン、インドメタシン、酒石酸エルゴタミン、塩酸トラマドール、トリメチンナトリウム、メシル酸ジメチアジン、メチアジンプロチジン酸、クリダナク、スリンダク、ニフルム酸、プラノプロフェン、アスピリンDL-リジン、クシン、ファンチアザク、ベンザダック、フェノプロフェンカルシウム、ピロキシカム、グリチルレチン酸の1種以上である請求項5または16に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項20】請求項5及び16～19の一に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物中に、さらにシリコン油、低級アルコール、水溶性高分子、無機粉体、有機粉体、界面活性剤、吸収促進剤、キレート剤、抗酸化剤及び溶剤のうちの1種以上を配合したことを特徴とする解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項21】組成物の剤型が、経口剤である請求項16～20の一に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項22】組成物の剤型が、外用剤である請求項16～20の一に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項23】組成物の剤型が、坐剤である請求項16～20の一に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項24】組成物の剤型が、点眼剤である請求項16～20の一に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項25】組成物の剤型が、液剤である請求項16～20の一に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項26】組成物の剤型が、軟膏剤である請求項16～20の一に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項27】組成物の剤型が、ゲル剤である請求項16～20の一に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項28】組成物の剤型が、貼付剤である請求項16～20の一に記載の解熱消炎鎮痛剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、難溶解性薬物を溶解する溶解剤組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】一般に、消炎鎮痛薬の投与経路としては、経口剤、外用剤、坐剤及び点眼剤が知られている。

【0003】経口剤としては、カプセル剤や錠剤が広く使用されている。

【0004】外用剤（特開昭58-189115号公報）としては、液剤（特開昭57-128623号公報）、軟膏剤（特開昭56-135413号公報、特開昭58-4713号公報、特開昭60-155112号公報）、ゲル状軟膏剤（特開昭56-51410号公報、特開昭58-83621号公報、特開昭59-116212号公報、特開昭59-227818号公報、特開昭60-48921号公報、特開昭61-68414号公報、特開昭61-194015号公報）、O/W乳剤（特開昭58-185514号公報、特開昭64-25719号公報）、W/O乳剤（特開昭61-215320号公報）、貼付剤（特開昭56-51412号公報、特開昭59-137412号公報）等の剤型がある。

【0005】坐剤の場合には、油脂性基剤（特開昭56-131514号公報）やカーボワックス基剤（特開昭61-200907号公報）が一般的である。

【0006】点眼剤の場合には、液剤として投与することが多い。液剤中に薬物を溶解するために、エタノールなどの低級アルコールやプロピレングリコール等を高濃度に添加している場合が多い（特開昭57-128623号公報、特開昭62-39524号公報）。

【0007】又、結晶性の薬物を微結晶に分散することにより、薬物の経皮吸収を促進しようとする試みもある。

【0008】乳化性の基剤中の油分に、薬物を過飽和状態に溶解し、薬物の放出を高めることも成されている。

【0009】さらに、消炎鎮痛薬の吸収を高めるために、界面活性剤（特開昭63-208537号公報）、エイゾン（特開昭62-61918号公報）、プロピレングリコール、オレイルアルコール、ニコチン酸エス

ル（特開昭60-146823号公報）等の吸収促進剤が検討されているが、いまだ十分な経皮吸収効果が得られておらず、吸収促進剤による皮膚刺激等の問題点が指摘されている。

【0010】又、炭素数12～18の乳酸エステルを0.2～1.5%配合している例（特開昭62-39524号公報）もある。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】一般に、薬物の吸収は、分散状態よりも油分に溶解した状態の方が高まる。

【0012】しかしながら、消炎鎮痛薬の多くは結晶性が高く、難溶性であるため経時的に結晶が析出成長し、薬物が十分に生体内に吸収されず、製剤としての効能・効果に問題がある。

【0013】グリセリンやプロピレングリコールの中鎖脂肪酸エステル、アジピン酸やセバシン酸の低級アルキルエステル等の油分を使用して乳剤を調製する方法もあるが、これら油分は乳化しにくく、乳化の安定性が悪く、長期の保存安定性を維持することは難しい。

【0014】前記吸収促進剤やエタノール等を添加して吸収を高めようとする場合には、これら添加剤による刺激性等の副作用の点で問題が多い。

【0015】薬物を乳化性基剤中に、微粉碎して分散することによっても、薬物の吸収を高めることは可能だが、経時的に薬剤の結晶が成長してくるという問題点がある。

【0016】以上のように、刺激性のある溶剤、界面活性剤、吸収促進剤等を使用しなければ、薬物が長期間にわたり析出することなく安定に溶解しており、しかも吸収性に優れた製剤を作ることは困難であった。

【0017】本発明は、以上のような従来の技術の問題点を解決した難溶解性薬物溶解剤組成物の提供を目的とする。

【0018】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の問題点を考慮して、吸収性、薬剤の溶解性、製剤としての安定性、生体に対する安全性及び製造の簡便性に優れた解熱消炎鎮痛剤組成物を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、特定の難溶解性薬物溶解剤組成物に、解熱消炎鎮痛薬を配合することにより、経皮吸収性に極めて優れた、刺激性もなく、安定性に優れた、製造が簡便な従来にならぬ新規な解熱消炎鎮痛剤組成物が得られることを見出し、本発明を完成するにいたった。

【0019】消炎鎮痛薬には、結晶性の高い、高濃度には水にも油にも溶けにくい薬物が多いが、本発明は、これらの薬物を、高濃度に、しかも透明に溶解する難溶解性薬物溶解剤組成物を提供するものである。

【0020】即ち、本発明によれば、次の難溶解性薬物溶解剤組成物により上記目的を達成することができる。

【0021】① 多価アルコール中鎖脂肪酸エステルか

ら成る難溶性薬物溶解剤組成物(第1発明)。

【0022】② 乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、多価アルコールアルキルエーテル、アシル化アミノ酸、脂肪アルコール、脂肪酸のうちの少なくとも1種から成る極性を有する油分から成る難溶性薬物溶解剤組成物(第2発明)。

【0023】

【発明の具体的展開態様】

【第1発明】第1発明の難溶性薬物溶解剤組成物は、多価アルコールと中鎖脂肪酸(炭素数6~12の脂肪酸)のエステルから成るものであり、好ましくは前記エステルと水から成る。

【0024】第1発明の溶解剤組成物は、解熱消炎鎮痛薬を溶解することができるので、これにより解熱消炎鎮痛剤組成物を得ることができる。

【0025】第1発明の溶解剤組成物が多価アルコール中鎖脂肪酸エステルと水から成る場合、前記エステルと水の合計重量に対してこれと同重量程度までの解熱消炎鎮痛薬を溶解させることができる。

【0026】多価アルコール中鎖脂肪酸/水の好ましい重量比は、5/95(より好ましくは40/60、さらに好ましくは50/50)~95/5(より好ましくは90/10)である。

【0027】多価アルコール中鎖脂肪酸エステルは、好ましくは、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖等の多価アルコールの炭素数6~12の脂肪酸エステル1種である。例えば、モノカプリル酸エチレングリコール、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノカプリル酸グリセリン、モノ2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、モノ2-エチルヘキサン酸プロピレングリコール、ジ2-エチルヘキサン酸プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ヘキサカプリル酸テトラグリセリン、ジカプリル酸プロピレングリコールは、それぞれSeifso1 118、218、318、1126、2126、1226、2226、228、668、220(日光ケミカルズ社製)として市販されている。

【0028】【第2発明】第2発明の難溶性薬物溶解剤組成物は、乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、多価アルコールアルキルエーテル、アシル化アミノ酸、脂肪アルコール、脂肪酸のうちの少なくとも1種から成る極性を有する油分から成るものであり、好ましくは前記極性を有する油分と水から成る。

【0029】第2発明の溶解剤組成物は、解熱消炎鎮痛薬を溶解することができるので、これにより解熱消炎鎮

痛剤組成物を得ることができる。

【0030】前記極性を有する油分を有効量残し、これ以外の部分を多価アルコール中鎖脂肪酸エステルにより任意の割合で置き換えることができ、この場合も同様に解熱消炎鎮痛薬を溶解することができる。

【0031】第2発明の溶解剤組成物が前記極性を有する油分と水から成る場合、前記油分と水の合計重量に対してこれと同重量程度までの解熱消炎鎮痛薬を溶解させることができる。

【0032】前記極性を有する油分/水の好ましい重量比は、5/95(より好ましくは40/60、さらに好ましくは50/50)~95/5(より好ましくは90/10)である。

【0033】第1発明及び第2発明の溶解剤組成物における水は、その任意の部分を緩衝液で置き換えることができ、この場合も同様に解熱消炎鎮痛薬を溶解させることができる。

【0034】乳酸アルキルエステルは、好ましくは、乳酸と炭素数4~18の脂肪アルコールのエステルである。

【0035】二塩基酸アルキルエステルは、好ましくは、アジピン酸及び/又はセバシン酸と、メタノール、エタノール及び/又はイソプロパノールとのエステルの1種以上である。

【0036】多価アルコールアルキルエーテルは、好ましくは、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖等の多価アルコールの炭素数6~12の脂肪アルコールの1種以上である。

【0037】アシル化アミノ酸は、好ましくは、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジンの炭素数6~12の脂肪酸アシル化物の1種以上である。

【0038】脂肪アルコールは、好ましくは、炭素数8~22の直鎖アルコール、炭素数8~22の側鎖アルコール、炭素数8~22の不飽和アルコールの1種以上である。

【0039】脂肪酸は、好ましくは、炭素数8~22の直鎖脂肪酸、炭素数8~22の側鎖脂肪酸、炭素数8~22の不飽和脂肪酸の1種以上である。

【0040】第1発明又は第2発明の溶解剤組成物に解熱消炎鎮痛薬が溶解して成る解熱消炎鎮痛剤組成物は、

7
一般に、その外観が透明な溶液であることが多いが、ゲル状になることもある。

【0041】第1発明又は第2発明の溶解剤組成物に溶解する解熱消炎鎮痛薬としては、例えば、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、フルフェナム酸、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチロサリチル酸、スルピリン、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンブフェン、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、塩酸チアラミド、クエン酸ベリソキサール、塩酸ジフェニルジメチルアミノエタン、インドメタシン、酒石酸エルゴタミン、塩酸トラマドール、トリメチンナトリウム、メシル酸ジメトチアジン、メチアジン酸、プロチジン酸、クリダナク、スリンダク、ニフルム酸、プラノプロフェン、アスピリンDL-リジン、クロニキシン、ファンチアザク、ベンザダック、フェノプロフェンカルシウム、ピロキシカム、フェンチアザク、グリチルレチン酸等がある。

【0042】解熱消炎鎮痛剤組成物中に、必要に応じて、さらにシリコン油、低級アルコール、水溶性高分子、無機粉体、有機粉体、界面活性剤、吸収促進剤、キレート剤、抗酸化剤及び溶剤のうちの1種以上を配合することができる。

【0043】シリコン油の配合により、使用感が改善され、撥水性を付与できる。

【0044】低級アルコールの配合により、清涼感を付与できる。

【0045】水溶性高分子の配合により、透明な、軟膏状にすることができる。

【0046】無機又は有機粉体の配合により、半透明〜不透明な、軟膏状にすることができる。

【0047】界面活性剤の配合により、組成物の安定性をさらに改善したり、吸収性を高めることができる。

【0048】吸収促進剤の配合により、被投与体への薬物の吸収を一層促進させることができる。

【0049】キレート剤の配合により、薬物の安定性を改善することができる。

【0050】抗酸化剤の配合により、薬物の酸化に対する安定性を改善することができる。

【0051】解熱消炎鎮痛剤組成物の剤型は、必要に応じて、経口剤、外用剤、坐剤、点眼剤、液剤、軟膏剤、ゲル剤又は貼付剤にすることができる。

【0052】さらに詳細に本発明を説明する。

【0053】解熱消炎鎮痛薬としては、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、フルフェナム酸等のアントラニール酸系薬物、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチロサリチル酸等のサリチル酸系薬物、スルピリン等のピラゾロン系薬物、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンブフェン等のフェ

ニル酢酸系薬物、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、塩酸チアラミド、クエン酸ベリソキサール等の塩基性消炎剤、その他、塩酸ジフェニルジメチルアミノエタン、インドメタシン、酒石酸エルゴタミン、塩酸トラマドール、トリメチンナトリウム、メシル酸ジメトチアジン、メチアジン酸、プロチジン酸、クリダナク、スリンダク、ニフルム酸、プラノプロフェン、アスピリンDL-リジン、クシン、ファンチアザク、ベンザダック、フェノプロフェンカルシウム、ピロキシカム、グリチルレチン酸等の薬物を例示することができる。

【0054】本発明においては、上記の薬物を第1又は第2発明の溶解剤組成物に溶解するだけでよい。配合方法は特に限定されない。さらに詳しくは、本発明の溶解剤組成物は、多価アルコール脂肪酸エステルと水、又は前記特定の極性を有する油分と水が互いに相溶しない場合でも、これに薬物を配合することにより、3成分が均一に溶解した組成となり、多価アルコール脂肪酸エステル、前記特定の極性を有する油分と水のそれぞれに対する薬物の溶解度以上に薬物が溶解することに新規性と有用性がある。

【0055】多価アルコール中鎖脂肪酸エステルとしては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖等の多価アルコールの中鎖脂肪酸エステルがある。

【0056】前記特定の極性を有する油分としては、乳酸オクチル、乳酸セチル等の乳酸アルキルエステル、アジピン酸イソプロピル、セバシン酸エチル、セバシン酸プロピル等の二塩基酸の低級アルキルエステル、オクタノール、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の脂肪アルコール、ステアリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸等の高級脂肪酸、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖等の多価アルコールの脂肪アルキルエーテル、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジン等の中鎖脂肪酸（炭素数が好ましくは4~12、より好ましくは6~10の脂肪酸）アシル化合物を例示することができる。

【0057】多価アルコール中鎖脂肪酸エステル及び前記特定の極性を有する油分は、配合する薬物の種類に応じて、上記の中から任意の1種又は2種以上を選択すればよいが、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリン、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノカプリル酸ソルビタン、セバシン酸モノイソプロピル等の分子中に最低1個の遊離の水酸基もしくはカルボキシル基を有するものが好ましい。

【0058】第1及び第2発明の溶解剤組成物における水は、精製水で十分であるが、pHを調整する目的等が必要に応じて緩衝液を使用しても差支えない。

【0059】解熱消炎鎮痛剤組成物（水を含む場合）中に占める薬物、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル又は前記特定の極性を有する油分及び水の量は、それぞれ下記の割合が適当である。すなわち、薬物0.01～10重量%、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル又は前記特定の極性を有する油分0.1～98重量%、水0.1～98重量%である。好ましくは、薬物0.1～10重量%、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル又は前記特定の極性を有する油分5～70重量%、水10～80重量%、さらに好ましくは、薬物0.1～10重量%、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル又は前記特定の極性を有する油分40～50重量%、水40～60重量%である。

【0060】多価アルコール中鎖脂肪酸エステル又は前記特定の極性を有する油分のいずれかと水との二者の組み合わせは、多数考えられるが、これら二者が、任意の割合で相溶する場合には、そうでない場合に比べてこれら二者に薬物が溶解して成る3成分系の透明領域が広がるだけでなく、他の成分の配合がさらに容易になり、薬剤の特性に合わせて配合比や他の成分を選択する自由度が高くなり、製剤上のメリットが大きい。

【0061】本発明の溶解剤組成物への薬物の溶解に当たっては、配合方法は特に限定されるものではない。多価アルコール中鎖脂肪酸エステル、極性の高い油分あるいは水のいずれかの中に薬物をあらかじめ分散させておき、その後他の1成分を添加してもよく、3成分を同時に混合してもよい。

【0062】本発明の溶解剤組成物へ薬物を溶解する場合には、特に加温する必要はないが、溶解時間を短縮する目的等で必要に応じて50～70℃に加温しても差支えない。

【0063】本発明の溶解剤組成物に薬物が溶解して成る組成物中にシリコン油を配合することにより、使用感が改善され、撥水性を付与できるのでさらに好ましい。配合するシリコン油としては、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状ジメチルポリシロキサン等が適当である。

【0064】さらに、メタノール、エタノール、イソプロパノール及びベンジルアルコール等の低級アルコールを配合することにより、清涼感を付与することができ

る。

【0065】本発明の溶解剤組成物に薬物が溶解して成る組成物の性状は一般に、透明な、液状であるが、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、デキストリン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、カラギーナン、ローカストビーンガム、キサンタンガム、マンナン、ペクチン等の水溶性高分子を配合することにより、透明な、軟膏状にすることができる。

【0066】又、無水ケイ酸、酸化チタン、酸化アルミニウム、酸化亜鉛、炭化カルシウム、ケイ酸アルミニウム、カオリン、ベントナイト、タルク、セリサイト、ナイロン、ポリアクリル酸、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、シリコーン樹脂等の無機又は有機粉体を配合することにより、半透明～不透明な、軟膏状の剤型とすることもできる。

【0067】本発明の溶解剤組成物に薬物が溶解して成る組成物の安定性をさらに改善したり、吸収性を高める目的で、界面活性剤を添加しても差支えない。添加する界面活性剤としては、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、リン脂質及びサポニンのいずれでもよい。

【0068】非イオン界面活性剤としては、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等が適当である。

【0069】アニオン界面活性剤としては、脂肪酸セッケン、アルキル硫酸塩、アルキルエーテル硫酸塩、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩、アルキルエーテルカルボン酸塩が好ましい。

【0070】カチオン界面活性剤としては、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルベンジルアンモニウム塩が、両性界面活性剤としては、ベタイン及びイミダゾリニウムベタインが適当である。

【0071】リン脂質としては、大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加大豆レシチン、水素添加卵黄レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジレインシトール、ホスファチジルセリン及びスフィンゴミエリンが適当である。

【0072】サポニンとしては、キヤサポニン、大豆サポニン及びビートサポニンが適当である。

【0073】界面活性剤の添加量が多すぎると、刺激等

の副作用がおきるので、配合量としては3%以下が望ましい。さらに、投与経路によってはエイゾン、サリチル酸誘導体、ピロリドンカルボン酸誘導体、エナミン誘導体、中鎖脂肪酸グリセリド等の吸収促進剤を添加しても差し支えない。

【0074】本発明の溶解剤組成物に溶解する薬物の中には、経時的に分解するものもあり、これら薬物の安定性を改善する目的で、エデト酸及びそのナトリウム塩、クエン酸ナトリウム、フィチン酸等のキレート剤を配合することも有効である。

【0075】同様に、薬物の酸化安定性を改善するためには、エリソルビン酸及びそのナトリウム塩、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキソトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、トコフェロール及びそのエステル等の抗酸化剤を単独又は組み合わせて添加することも有効である。

【0076】さらに、結晶析出防止剤であるクロタミトンを溶剤として配合することにより、極低温での薬物の析出を防止できる。

【0077】本発明の解熱消炎鎮痛剤組成物は、投与経路や投与目的により、好みの剤型とすることができる。すなわち、外用剤や点眼剤には液剤として使用できる。又、先に述べた水溶性高分子や粉体を適量配合することにより、乳液状、軟膏状及び粉末状にすることができる。さらに、これらをカプセル材に封入することにより、カプセル剤とすることもできる。

【0078】坐剤基剤に配合すれば、簡単に坐剤とすることもできる。

【0079】又、粘着性の高分子類を配合することにより、貼付剤とすることもできる。

【0080】なお、本発明の解熱消炎鎮痛剤組成物中には、前記した添加物以外にも、必要に応じて医薬品で一般的に用いられている成分を配合することができるが、その配合量は本発明の効果を損なわない程度にする。

【0081】

【実施例】次に実施例にしたがって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれら実施例に限定されるものではない。又、特に規定しないかぎり、実施例中の「%」は、「重量%」を表す。

【0082】

【実施例1】解熱消炎鎮痛薬としてジクロフェナックナトリウム、多価アルコール中鎖脂肪酸エステルとしてモノカプリル酸グリセリンをそれぞれ選択し、これらと精製水の組み合わせで、組成比を変えて製剤を調製した。

【0083】

【調製法】上記3成分を室温で混合し、100rpmで10分間攪拌して調製した。図1のAで示す領域（白色部分）で、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。また、図1のCで示す領域（格子状部分）で、ジクロフェナックナトリウムが

溶解した透明ゲルを得た。

【0084】

【実施例2】解熱消炎鎮痛薬としてフルフェナム酸を配合する以外は実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図2に示す通りである。Aで示す領域で、フルフェナム酸が透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0085】

【実施例3】解熱消炎鎮痛薬として塩酸チアラミドを配合する以外は実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図3に示す通りである。Aで示す領域で、塩酸チアラミドが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0086】

【実施例4】解熱消炎鎮痛薬としてサリチル酸を配合する以外は実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図4に示す通りである。Aで示す領域で、サリチル酸が透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0087】

【実施例5】解熱消炎鎮痛薬としてイブプロフェンを配合する以外は実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図5に示す通りである。Aで示す領域で、イブプロフェンが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0088】

【実施例6】解熱消炎鎮痛薬としてケトプロフェンを配合する以外は実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図6に示す通りである。Aで示す領域で、ケトプロフェンが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0089】

【実施例7】解熱消炎鎮痛薬としてスルピリンを配合する以外は実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図7に示す通りである。Aで示す領域で、スルピリンが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0090】

【実施例8】

ジクロフェナックナトリウム	10.0%
モノカプリル酸プロピレングリコール	30.0
精製水	60.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

40 【0091】

【実施例9】

ジクロフェナックナトリウム	10.0%
セバシン酸モノイソプロピル	25.0
精製水	65.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0092】

【実施例10】

50 ジクロフェナックナトリウム	10.0%
------------------	-------

13

グリセリンモノオクチルエーテル 40.0
精製水 50.0
上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0093】

【実施例11】

ジクロフェナックナトリウム 10.0%
乳酸カプリル 40.0
精製水 50.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0094】

【実施例12】

ジクロフェナックナトリウム 10.0%
カプロイルアラニン 30.0
精製水 60.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0095】

【実施例13】

ジクロフェナックナトリウム 5.0%
オレイン酸 25.0
精製水 70.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0096】

【実施例14】

ジクロフェナックナトリウム 5.0%
イソセチルアルコール 25.0
精製水 70.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0097】

【実施例15】

ジクロフェナックナトリウム 20.0%
モノカプリル酸グリセリン 30.0
ジメチルポリシロキサン 0.5
精製水 49.5

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、ゲル状の製剤を得た。

【0098】

【実施例16】

ジクロフェナックナトリウム 10.0%
モノカプリル酸グリセリン 20.0

14

エタノール 5.0
精製水 75.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0099】

【実施例17】実施例10の製剤に、ヒドロキシエチルセルロースを3%配合し、半透明のゲル状製剤を得た。

【0100】

10 【実施例18】実施例10の製剤に、無水ケイ酸を5%配合し、半透明のゲル状製剤を得た。

【0101】

【実施例19】実施例10の製剤に、ケイ酸アルミン酸マグネシウムを5%配合し、半透明のゲル状製剤を得た。

【0102】

【実施例20】実施例10の製剤に、ナイロンパウダーを5%配合し、半透明のゲル状製剤を得た。

【0103】

【実施例21】

ジクロフェナックナトリウム 10.0%
モノカプリル酸グリセリン 40.0
ラウロマクロゴール 0.2
精製水 49.8

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0104】

【実施例22】

30 ジクロフェナックナトリウム 10.0%
モノカプリル酸グリセリン 40.0
モノオレイン酸デカグリセリン 1.0
精製水 49.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0105】

【実施例23】

40 ジクロフェナックナトリウム 10.0%
モノカプリル酸グリセリン 40.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 1.0
精製水 49.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0106】

【実施例24】

50 ジクロフェナックナトリウム 10.0%
モノカプリル酸グリセリン 40.0
POE (8) オレイルエーテルリン酸 1.0

精製水 49.0
上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0107】

【実施例25】

ジクロフェナックナトリウム	10.0%
モノカプリル酸グリセリン	70.0
水素添加大豆リン脂質	1.0
精製水	19.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0108】

【実施例26】

ジクロフェナックナトリウム	10.0%
モノカプリル酸グリセリン	40.0
エイゾン	0.5
精製水	49.5

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0109】

【実施例27】

ジクロフェナックナトリウム	10.0%
モノカプリル酸グリセリン	40.0
エデト酸二ナトリウム	0.5
精製水	49.5

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0110】

【実施例28】

ジクロフェナックナトリウム	10.0%
モノカプリル酸グリセリン	40.0
d1- α -トコフェロール	0.1
精製水	49.9

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0111】

【実施例29】

ジクロフェナックナトリウム	10.0%
モノカプリル酸グリセリン	40.0
クロタミトン	5.0
精製水	45.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0112】

【実施例30】

ジクロフェナックナトリウム	10.0%
モノカプリル酸グリセリン	35.0
トリオクタン酸グリセリン	10.0
精製水	45.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0113】

【実施例31】

(1) ジクロフェナックナトリウム	3.0%
(2) モノカプリル酸グリセリン	8.65
(3) 1, 3-ブチレングリコール	8.0
(4) ソルビトール (70%)	23.0
(5) メチルバラベン	0.1
(6) プロピルバラベン	0.05
(7) 精製水	37.0
(8) ゼラチン	1.5
(9) ポリビニルピロリドン	4.5
(10) 尿素	1.5
(11) 水酸化アルミニウム	0.7
(12) ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
(13) カルボキシメチルセルロース	6.0

(1) ~ (7) を室温で混合し、100rpmで10分間攪拌して透明な製剤を調整した。これを60℃に加熱した後、(8) ~ (11) を加えて均一に混合する。この混合液に(12)、(13)を加え、万能混合機にて攪拌練合し、透明な、ジクロフェナックナトリウム含有含水ゲルを得た。得られたゲルを不織布上に塗布し、ジクロフェナックナトリウム含有貼付剤を得た。

【0114】

【発明の効果】第1発明の溶解剤組成物は、多価アルコール中鎖脂肪酸エステルから成るので、解熱消炎鎮痛薬が良好に溶解する。

【0115】第2発明の溶解剤組成物は、前記特定の極性を有する油分から成るので、解熱消炎鎮痛薬が良好に溶解する。

【0116】第1発明又は第2発明の溶解剤組成物に解熱消炎鎮痛薬が溶解して成る解熱消炎鎮痛剤組成物は、経皮吸収性に極めて優れ、刺激性がなく、製剤としての安定性、生体に対する安全性及び製造の簡便性に優れている。

【0117】本発明の解熱消炎鎮痛剤組成物における水が緩衝液である場合には、組成物のpHを調整することができる。

【0118】本発明の溶解剤組成物において、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル又は前記特定の極性を有する油分と水が互いに相溶するものである場合には、そうでない場合に比べて、これらに解熱消炎鎮痛薬を溶解して得られる3成分系の透明領域が広がるばかりでなく、他

の成分の配合がさらに容易になり、薬物の特性に合わせて配合比や他の成分を選択する自由度が高くなり、製剤上のメリットが大きい。

【0119】本発明の解熱消炎鎮痛剤組成物は、前記3成分の他に、更にシリコン油、低級アルコール、水溶性高分子、無機粉体、有機粉体、界面活性剤、吸収促進剤、キレート剤及び溶剤のうちの1種以上を配合することができる。

【0120】シリコン油の配合により、使用感が改善され、撥水性を付与できる。

【0121】低級アルコールの配合により、清涼感を付与できる。

【0122】水溶性高分子の配合により、透明な、軟膏状にすることができる。

【0123】無機又は有機粉体の配合により、半透明〜不透明な、軟膏状の剤型にすることができる。

【0124】界面活性剤の配合により、組成物の安定性を更に改善したり、吸収性を高めることができる。

【0125】吸収促進剤の配合により、被投与体への薬物の吸収を更に高めることができる。

【0126】キレート剤の配合により、経時的に分解するおそれのある薬物の安定性を改善することができる。

【0127】抗酸化剤の配合により、薬物の酸化に対する安定性を改善することができる。

【0128】溶剤がクロタミトンの場合は、極低温での薬物の析出を防止することができる。

【0129】本発明の解熱消炎鎮痛剤組成物は、投与経路や投与目的により、経口剤、外用剤、坐剤、点眼剤、液剤、軟膏剤、ゲル剤又は、貼付剤等の好みの剤型とすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1の三成分の組成比を変えて製剤を調整した結果を示す三成分組成座標系（等分割目盛、重量

%)を表わす図である。なお、三角形の各頂点は、それぞれ100重量%を示す。

【図2】実施例2の三成分の組成比を変えて製剤を調整した結果を示す三成分組成座標系（等分割目盛、重量%)を表わす図である。なお、三角形の各頂点は、それぞれ100重量%を示す。

【図3】実施例3の三成分の組成比を変えて製剤を調整した結果を示す三成分組成座標系（等分割目盛、重量%)を表わす図である。なお、三角形の各頂点は、それぞれ100重量%を示す。

10 【図4】実施例4の三成分の組成比を変えて製剤を調整した結果を示す三成分組成座標系（等分割目盛、重量%)を表わす図である。なお、三角形の各頂点は、それぞれ100重量%を示す。

【図5】実施例5の三成分の組成比を変えて製剤を調整した結果を示す三成分組成座標系（等分割目盛、重量%)を表わす図である。なお、三角形の各頂点は、それぞれ100重量%を示す。

20 【図6】実施例6の三成分の組成比を変えて製剤を調整した結果を示す三成分組成座標系（等分割目盛、重量%)を表わす図である。なお、三角形の各頂点は、それぞれ100重量%を示す。

【図7】実施例7の三成分の組成比を変えて製剤を調整した結果を示す三成分組成座標系（等分割目盛、重量%)を表わす図である。なお、三角形の各頂点は、それぞれ100重量%を示す。

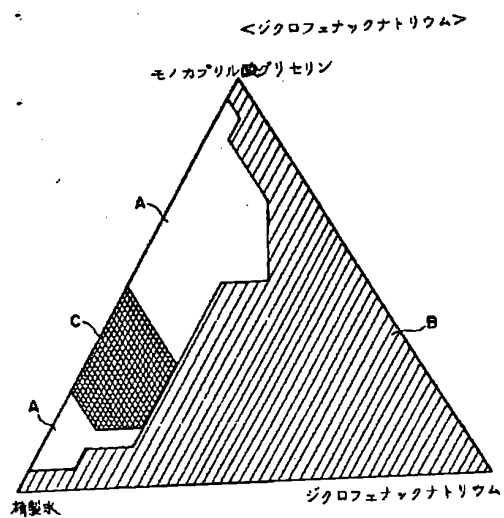
【符号の説明】

A（白色部分）は、薬物が均一に溶解した透明領域を示す。

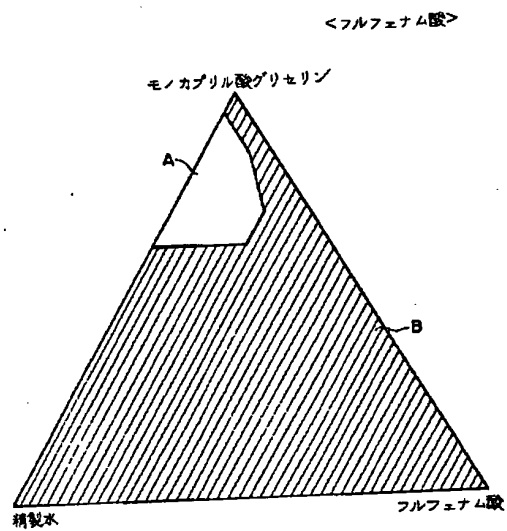
30 B（斜線部分）は、薬物の不均一分離領域を示す。

C（格子状部分）は、薬物が均一に溶解した透明ゲル領域を示す。

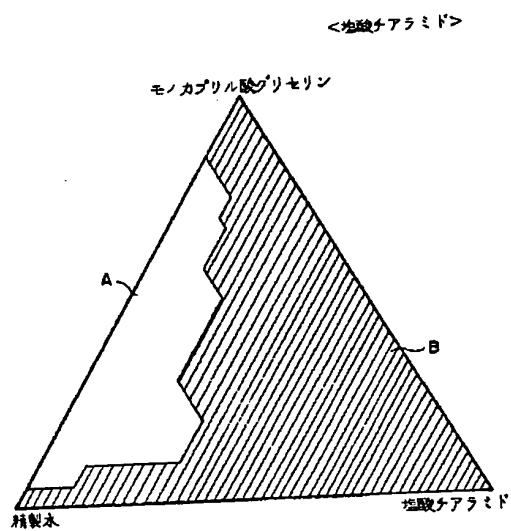
【図1】



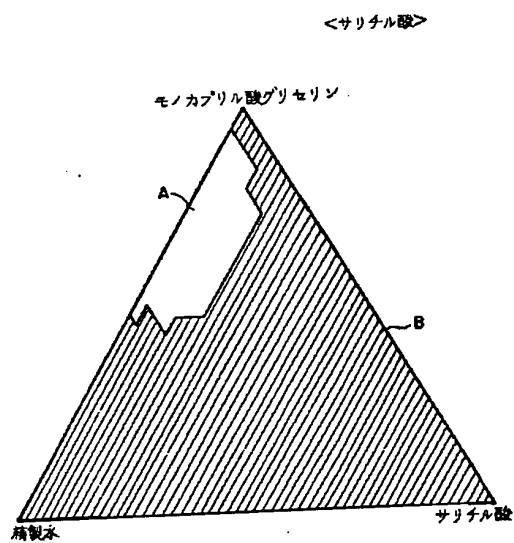
【図2】



【図3】

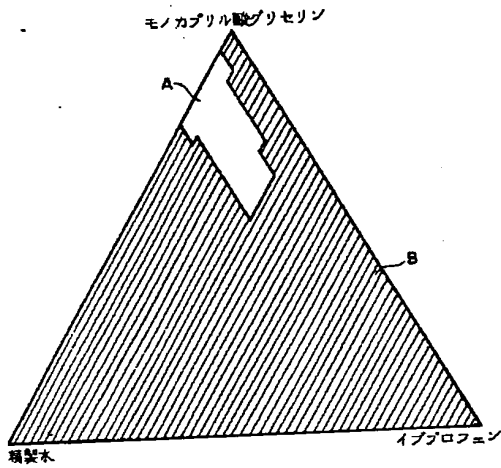


【図4】



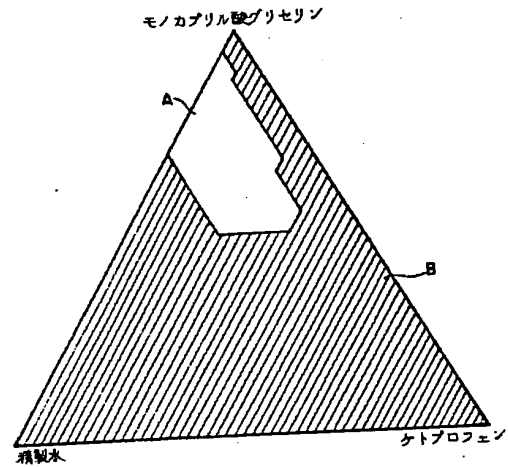
【図5】

<イブプロフェン>



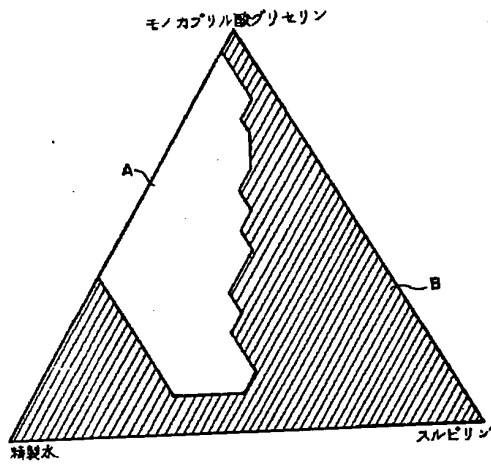
【図6】

<ケトプロフェン>



【図7】

<スルピリン>



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A 6 1 K 31/195
 31/415
 31/435
 31/54
 31/60
 45/00

識別記号
 AAH

AAG

庁内整理番号

8413-4C
 7252-4C
 7252-4C
 7252-4C
 7252-4C
 8415-4C

F I

技術表示箇所

(13)

特開平5-178763

47/26

G 7329-4C

(72)発明者 松本 宏一
神奈川県横浜市保土ヶ谷区月見台190

(72)発明者 高橋 幸一
大阪府八尾市山城町1-6-13